

⑬ Int. Cl.

C 07 H 19/073
A 61 K 31/70

識別記号

ADU

庁内整理番号

7252-4C

⑭ 公開 昭和60年(1985)9月9日

審査請求 未請求 発明の数 2 (全19頁)

⑮ 発明の名称 N-アロイルチミジン誘導体ならびに抗腫瘍活性物質の毒性低下剤

⑯ 特 願 昭59-29512

⑰ 出 願 昭59(1984)2月21日

⑱ 発 明 者	藤 井 節 郎	豊中市西緑丘1-4番27-131号
⑱ 発 明 者	安 井 凡 平	生駒市辻町882番地16
⑱ 発 明 者	安 藤 和 子	枚方市楠葉並木2丁目28番8号
⑱ 発 明 者	橋 本 岩 雄	大阪市城東区野江1-7番24-715号
⑱ 発 明 者	永 富 光	枚方市東中振2-20番1-705号
⑱ 発 明 者	宮 本 知 久	摂津市新在家1丁目9番16号
⑱ 発 明 者	志 賀 昌 敏	京都府相楽郡加茂町南加茂台3丁目3番地1
⑰ 出 願 人	フナイ薬品工業株式会 社	大阪市東区釣鐘町2丁目40番地
⑲ 代 理 人	弁理士 南 孝 夫	

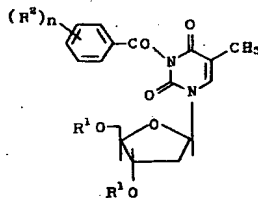
明 細 書

1. 発明の名称

N-アロイルチミジン誘導体ならびに抗
腫瘍活性物質の毒性低下剤

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式、



(I)

(式中、 R^1 は水素原子、アルキルカルボニル基、アルケニルカルボニル基、アルコキシカルボニル基、無置換の若しくは置換されたフェノキシカルボニル基または無置換の若しくは置換されたフェニルカルボニル基を、 R^2 は水素原子、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子またはアルケレンジオキシ基を、 n

は1または2の整数を示す。)

で表わされるN-アロイルチミジン誘導体。

(2) R^1 が水素原子である特許請求の範囲第1項記載のN-アロイルチミジン誘導体。

(3) R^1 が炭素原子数2ないし6個のアルキルカルボニル基である特許請求の範囲第1項記載のN-アロイルチミジン誘導体。

(4) R^1 が炭素原子数2ないし5個のアルコキシカルボニル基である特許請求の範囲第1項記載のN-アロイルチミジン誘導体。

(5) R^1 がアルコキシ置換フェノキシカルボニル基である特許請求の範囲第1項記載のN-アロイルチミジン誘導体。

(6) R^1 がメチルカルボニル基、プロピルカルボニル基またはペンチルカルボニル基である特許請求の範囲第3項記載のN-アロイルチミジン誘導体。

(7) R^1 がメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基またはブトキシカルボニル基である特許請求の範囲第4項記載のN-アロイルチミジン誘導体。

ミジン誘導体。

(8) R^1 がメトキシフェノキシカルボニル基である特許請求の範囲第5項記載のN-アロイルチミジン誘導体。

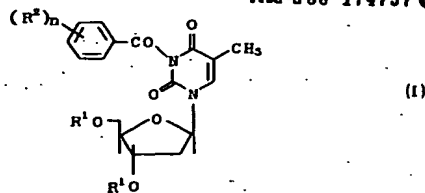
(9) R^2 が炭素原子数1ないし4個のアルキル基である特許請求の範囲第1項ないし第8項のいずれかに記載のN-アロイルチミジン誘導体。

(10) R^2 が炭素原子数1ないし4個のアルコキシ基である特許請求の範囲第1項ないし第8項のいずれかに記載のN-アロイルチミジン誘導体。

(11) R^2 がメチレンジオキシ基である特許請求の範囲第1項ないし第8項のいずれかに記載のN-アロイルチミジン誘導体。

(12) R^2 がフッ素原子、塩素原子または臭素原子である特許請求の範囲第1項ないし第8項のいずれかに記載のN-アロイルチミジン誘導体。

(13) 一般式、



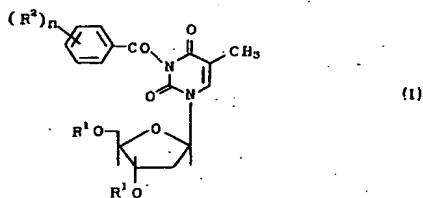
(I)

(式中、 R^1 は水素原子、アルキルカルボニル基、アルケニルカルボニル基、アルコキシカルボニル基、無置換の若しくは置換されたフェノキシカルボニル基または無置換の若しくは置換されたフェニルカルボニル基を、 R^2 は水素原子、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子またはアルキレンジオキシ基を、 n は1または2の整数を示す。)

で表わされるN-アロイルチミジン誘導体を使用することを特徴とする抗腫瘍活性物質の毒性低下剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、一般式(I)



(I)

(式中、 R^1 は水素原子、アルキルカルボニル基、アルケニルカルボニル基、アルコキシカルボニル基、無置換の若しくは置換されたフェノキシカルボニル基または無置換の若しくは置換されたフェニルカルボニル基を、 R^2 は水素原子、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子またはアルキレンジオキシ基を、 n は1または2の整数を示す。)

で表わされるN-アロイルチミジン誘導体およびこれを使用する抗腫瘍活性物質の毒性低下剤に関する。

本発明者等は、抗腫瘍作用を有する化合物の毒性ないし副作用をより低減させることを目的として、研究を重ねた結果、一般式(I)で表わされる新規なN-アロイルチミジン誘導体が所期する優れた作用を有し、これらを抗腫瘍作用を有する化合物と併用すると、その抗腫瘍活性物質の毒性ないし副作用、就中、消化管、体重及び白血球に対する影響が軽減されることを見出した。本発明はかかる知見に基づくものである。

本発明に係る前記一般式(I)の化合物は、抗腫瘍作用を有する物質の毒性ないし副作用を低減する優れた作用を有する有用な化合物である。

本発明により提供される新規化合物は、一般式(I)で表わされるN-アロイルチミジン誘導体である。一般式(I)において、 R^1 で表わされるアルキルカルボニル基のアルキル基としては直鎖のまたは側鎖を有するアルキル基、好ましくは、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ペ

ンチル、イソペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノナニル等のアルキル基を、アルコキシカルボニル基のアルコキシ基としては、直鎖のまたは側鎖を有するアルコキシ基、好ましくは、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、t-ブトキシ等のアルコキシ基を、アルケニルカルボニル基のアルケニル基としては、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル等のアルケニル基を、置換フェノキシカルボニル基及び置換フェニルカルボニル基の置換基としては、好ましくは、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル等のアルキル基、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、t-ブトキシ等のアルコキシ基、塩素、臭素、フッ素等のハロゲン原子を挙げることができる。

また、R²で表わされるアルキル基、アルコキ

シ基及びハロゲン原子としては、それぞれ上記R¹で表わされる置換フェノキシカルボニル基の置換基として挙げたアルキル基、アルコキシ基及びハロゲン原子と同様の基または原子を、アルキレンジオキシ基のアルキレン基としてはメチレン、エチレン、プロピレン等のアルキレン基を挙げることができる。

本発明の(II)式の化合物は、例えば、(I)式中のR¹が水素原子の場合には、チミジンを、シリル化剤と反応させてシリル体とした後、一般式(III)



(式中、R²及びnは前記に同義で、Xはハロゲン原子を示す)

で表わされる酸ハロゲン化物を反応させ、次いで脱シリル化反応を行うことにより製造することができる。シリル体を得る反応に使用するシリル化剤としては、トリメチルクロルシラン、トリエチルクロルシラン等を好ましく挙げることができる。この反応におけるシリル化剤の使用

割合は、チミジン1モルに対し2倍モル以上、好ましくは2倍モルないし4倍モルである。この反応は、通常、有機溶媒中、有機塩基物質の存在下に行うのが好ましく、有機溶媒としては、アセトニトリル、ジオキサン等を、有機塩基物質としてはトリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、トリエチレンジアミン等の三級アルキルアミン、ピリジン、ピコリン等の芳香族アミンを好ましく挙げることができる。有機塩基物質の使用割合は、シリル化剤1モルに対し、1倍モル以上あればよく、好ましくは1倍モルないし5倍モルである。この反応は氷冷下ないし室温で進行し、反応時間は0.5時間ないし2時間が好ましい。

得られたシリル体と一般式(III)で表わされる酸ハロゲン化物との反応は、通常、有機溶媒中、有機塩基物質の存在下に行うのが好ましく、酸ハロゲン化物のハロゲン、としては塩素、臭素等を、有機塩基物質としては前記シリル化反応で用いたと同様のものを挙げることができ、有

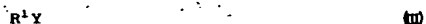
機溶媒としては、エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、メチルエチルケトン、アセトン、ジエチルケトン等のケトン類、アセトニトリル、ピリジン、ジメチルホルムアミド等を好ましく挙げることができる。

この反応に使用される酸ハロゲン化物の使用割合は、チミジン1モルに対し、1モル以上あればよく、好ましくは1.3倍モルないし6倍モルであり、有機塩基物質の使用割合は、酸ハロゲン化物1モルに対し、1モル以上あればよく、好ましくは1モルないし6倍モルである。

この反応は室温で進行するが所望により、加温することにより、より反応の進行を早めることができ、反応時間は0.5時間ないし2時間で充分である。

次に、前述した脱シリル化反応は、メタノール、エタノール、プロパノール等の溶媒中、好ましくは酢酸、塩酸、臭酸等の酸の存在下に、通常の方法で行うことができ、反応は室温で進行し、反応温度は0.5時間ないし1時間で充分

である。一方、(I)式中の R^1 が水素原子以外の基である場合には、本発明の(I)式の化合物は、チミジンに一般式(III)



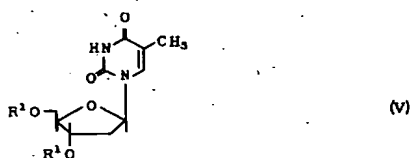
(式中、 R^1 は前記した意味を有し、 Y はハロゲン原子を示す。)

または、一般式(IV)



(式中 R^1 は前記した意味を有する)

で表わされる酸ハロゲン化物または酸無水物を反応させて、一般式(V)



(式中、 R^1 は前記した意味を有する)

で表わされるチミジン誘導体とし、次いでこのようにして得られたチミジン誘導体に前記一般式(III)で表わされる酸ハロゲン化物を反応させる

で使用される塩基物質及び溶媒としては、前記シリル体と一般式(III)で表わされる酸ハロゲン化物との反応に関して挙げたものと同様のものを挙げる事ができる。

この反応に使用される酸ハロゲン化物の使用割合は、チミジン誘導体1モルに対し、1モル以上であればよいが、好ましくは1.3倍モルないし6倍モルである。反応は室温ないし溶媒の沸とう温度、好ましくは室温ないし80℃で進行し、反応時間は2時間ないし12時間で充分である。

このようにして生成する反応混合物中から生成物または一般式(I)で表わされる本発明の化合物を取得する場合には、通常用いられる処理操作、例えば抽出、クロマトグラフィー、再結晶、蒸留等の方法を用いて分離精製操作を行うことによつて得ることができる。

次に、一般式(I)の化合物およびその製造例を掲げる。

実施例1

ことにより製造することができる。

上記チミジンと一般式(III)の化合物または一般式(IV)で表わされる化合物との反応は、通常塩基物質の存在下または非存在下に溶媒中で行うのが好ましく、ここで使用される酸ハロゲン化物のハロゲン、塩基物質及び溶媒としては前記シリル体と一般式(III)で表わされる酸ハロゲン化物との反応に関して挙げたものと同様のものを挙げる事ができる。

この反応に使用される酸ハロゲン化物及び酸無水物の使用割合はチミジン1モルに対し、2倍モル以上であればよく、好ましくは2倍モルないし6倍モルである。

この反応は0℃ないし溶媒の沸とう温度、好ましくは室温ないし80℃で進行し、反応時間は0.5時間ないし3時間で充分である。

次いで、このようにして得られた一般式(V)で表わされるチミジン誘導体と一般式(III)で表わされる酸ハロゲン化物との反応は、通常、塩基物質の存在下に溶媒中で行うのが好ましく、こ

チミジン3.00g(12.4ミリモル)、トリメチルクロルシラン3.51g(32.2ミリモル)をアセトニトリル40mlに攪拌懸濁させ、氷水で冷却下にトリエチルアミン6.26g(62.0ミリモル)を加えた。反応液を室温に戻して2時間攪拌した後、3-メチルベンゾイルクロリド2.49g(16.1ミリモル)を加えて更に1時間攪拌を継続した。析出物を除去し、母液を減圧下に濃縮した。残渣をエタノール40mlに溶解した後酢酸3.00g(50.0ミリモル)を加えて30分間室温で攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、タール状残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した(メタノール：クロロホルム=4：96で溶出)。減圧下に溶媒を留去して3-(3-メチルベンゾイル)チミジンの粉末3.64g(81.5%)を得た。

UVスペクトル： $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (nm)：257.5

NMRスペクトル： δ (ppm), CDCl₃：

チミジン部分：1.93(d, J=1Hz, C₅-CH₃)、
2.31(dd, J=5Hz, 6.5Hz, C_{2'}-H)、2.45-

2.90 (m, 2×OH), 3.70-4.00 (m, C₄'-H, C₅'-H), 4.35-4.60 (m, C₃'-H), 6.19 (t, J=6.5 Hz, C₁'-H), 7.59 (d, J=1 Hz, C₆-H)

ベンゾイル部分: 2.39 (s, CH₃), 7.30-7.80 (4H, m)

元素分析値: C₁₈H₂₀N₂O₆・0.05 CHCl₃としての

計算値(%) C 59.18, H 5.52, N 7.65

実測値(%) C 59.06, H 5.68, N 7.49

実施例 2~3

実施例 1と同様にして置換基(Rⁿ)_nを有するベンゾイルクロリドを用いて第1表に示す化合物を製造した。その結果を第1表に示す。

第 1 表

実施例	(I)式中のR ¹	(II)式中の(R ⁿ) _n	性状収率(%)	UV _{max} ^{EtOH} (nm)	NMR δ (ppm) CDCl ₃		元素分析値 計算値(%) 実測値(%)
					テ ミ ジ ャ ン 部 分	ベンゾイル部分	
2	水 素	3,4-メチレンジオキシ-	粉末 70	235 274 310(sh)	1.93(d, J=1Hz, C ₆ -CH ₃) 2.31(dd, J=5Hz, 6.5Hz, C ₂ '-H) 2.45-2.80(2H, m, D ₂ O添加で消失) 3.60-4.00(m, C ₄ '-H, C ₅ '-H) 4.35-4.60(m, C ₃ '-H) 6.18(t, J=6.5Hz, C ₁ '-H) 7.35(d, J=2Hz, C ₆ -H)	6.06(s, CH ₃) 6.86(d, J=8Hz, C ₅ -H) 7.40-7.60(m, C ₂ -H, C ₃ -H)	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₆ として C55.39, H4.65, N7.18 C55.26, H4.99, N6.83
3	水 素	3-フルオロ-	粉末 83	251.5 270(sh)	1.91(d, J=1Hz, C ₆ -CH ₃) 2.27(dd, J=5Hz, 6.5Hz, C ₂ '-H) 2.65-3.35(2H, m, D ₂ O添加で消失) 3.85-4.00(m, C ₄ '-H, C ₅ '-H) 4.30-4.55(m, C ₃ '-H) 6.18(t, J=6.5Hz, C ₁ '-H) C ₆ -H(7.30-7.80に重なる)	7.30-7.80(m)	C ₁₇ H ₁₇ FN ₂ O ₆ ・0.2CHCl ₃ として C53.22, H4.47, N7.22 C53.32, H4.34, N7.13

実施例 4

ピリジン 100 ml にチミジン 7.60 g (31.4 ミリモル)、無水酢酸 9.61 g (94.2 ミリモル) を加え 70°C に 1.5 時間加熱した。反応液を減圧下に濃縮し、油状残液にエーテルを加えると結晶化した。結晶をろ取して 8.94 g (87.3 %) の 3',5'-ジ-0-アセチルチミジンを得た。次いでジオキサン 50 ml に上記で得た 3',5'-ジ-0-アセチルチミジン 5.00 g (15.3 ミリモル) 及びトリエチルアミン 2.23 g (22.1 ミリモル、2-メチルベンゾイルクロリド 2.85 g (18.4 ミリモル) を加え室温で 2 時間攪拌後 70°C に 5 時間加熱した。トリエチルアミン 1.52 g (15.0 ミリモル)、2-メチルベンゾイルクロリド 1.89 g (12.2 ミリモル) を追加して更に 5 時間加熱した。反応液を氷水 300 ml に注ぎ攪拌洗浄後、水層を除き、油状残液を酢酸エチル 200 ml に溶解して飽和食塩水で洗浄した。酢酸エチル層を Na_2SO_4 で乾燥した後減圧下に溶媒を留去して得られた残液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロ

ホルムで溶出)により精製した。減圧下に溶媒を留去して 3.96 g の粉末を得た。エタノールから結晶化させて 3.35 g (49.3 %) の 3',5'-ジ-0-アセチル-3-(2-メチルベンゾイル)チミジンを得た。融点: 114 - 115°C。

UV スペクトル: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (nm): 257.5

NMR スペクトル: δ (ppm), CDCl_3 :

チミジン部分: 1.97 (s, C_5-CH_3), 2.08 (s, CH_3CO), 2.14 (s, CH_3CO), 2.4 付近 (m, $\text{C}_8'-\text{H}$), 4.15 - 4.45 (m, $\text{C}_4'-\text{H}$, $\text{C}_5'-\text{H}$), 5.10 - 5.30 (m, $\text{C}_3'-\text{H}$), 6.30 (dd, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_1'-\text{H}$), 7.10 - 7.70 に重なる (C_6-H)
ベンゾイル部分: 2.70 (s, CH_3), 7.10 - 7.70 (m, C_3-H , C_4-H , C_5-H), 7.80 - 8.00 (m, C_6-H)

元素分析値: $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$ としての

計算値(%) C 59.46, H 5.44, N 6.30

実測値(%) C 59.51, H 5.35, N 6.29

実施例 5 ~ 8

実施例 4 と同様の操作を用いて第 II 表に示す

実施例 5 ないし 8 の化合物を製造した。その結果を第 II 表に示す。

第 Ⅱ 表

実施例	(I)式中の R ¹	(II)式中の (R ²) _n	融点℃ (再結晶溶媒) 収率(%)	UV ₁ EtOH max (nm)	NMR δ (ppm)		元素分析値 [分子式] 計算値(%) 実測値(%)
					テミジン部分	ベンゾイル部分	
5	アセチル	3-メチル	129.5-130.5 (EtOH) 62.5	257.5	1.98 (d, J=1Hz, C ₅ -CH ₃) 2.09 (s, CH ₃ CO) 2.15 (s, CH ₃ CO) 2.5 付近 (m, C ₆ '-H) 4.15-4.45 (m, C ₄ '-H, C ₅ '-H) 5.15-5.30 (m, C ₃ '-H) 6.30 (dd, J=8Hz, 6Hz, C ₁ '-H) 7.30-7.45 付近 (C ₆ -H)	2.40 (s, CH ₃) 7.30-7.45 (m, C ₄ -H, C ₆ -H) 7.60-7.75 (m, C ₂ -H, C ₅ -H)	[C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₆] C 59.46, H 5.44, N 6.30 C 59.49, H 5.39, N 6.47
6	アセチル	4-イソ プロピル	33.5-134.5 (EtOH) 63.0	263	1.97 (d, J=1Hz, C ₅ -CH ₃) 2.08 (s, CH ₃ CO) 2.14 (s, CH ₃ CO) 2.4 付近 (m, C ₆ '-H) 4.15-4.45 (m, C ₄ '-H, C ₅ '-H) 5.10-5.30 (m, C ₃ '-H) 6.30 (dd, J=8Hz, 5.5Hz, C ₁ '-H) 7.38 (ベンゾイル部分に重なる)	1.25 (d, J=7Hz, CH ₃ ×2) 2.85-3.20 (m, CH) 7.34 (d, J=8.5Hz, C ₃ -H, C ₆ -H) 7.83 (d, J=8.5Hz, C ₂ -H, C ₅ -H)	[C ₂₄ H ₂₈ N ₂ O ₆] C 61.01, H 5.97, N 5.95 C 61.12, H 5.98, N 6.08
7	アセチル	4-フルオロ	108.5-110 (Ether) 46.1	257	1.89 (d, J=1Hz, C ₅ -CH ₃) 2.09 (s, CH ₃ CO) 2.14 (s, CH ₃ CO) 2.4 付近 (m, C ₆ '-H) 4.15-4.45 (m, C ₄ '-H, C ₅ '-H) 5.10-5.30 (m, C ₃ '-H) 6.29 (dd, J=8Hz, 5.5Hz, C ₁ '-H) 7.38 (d, J=1Hz, C ₆ -H)	7.17 (t, J=9Hz, C ₃ -H, C ₆ -H) 7.96 (dd, J=9Hz, 5Hz, C ₂ -H, C ₅ -H)	[C ₂₁ H ₂₁ FN ₂ O ₆] C 56.25, H 4.72, N 6.25 C 56.15, H 4.79, N 6.52
8	4-メトキシ フェノキシ カルボニル	4-エチル	132-133 (EtOH) 53.5	216 (sh) 267	1.93 (d, J=1Hz, C ₅ -CH ₃) 2.5 付近 (C ₄ '-H, CH ₃ に重なる) 3.80 (s, 2×CH ₃ O) 4.40-4.65 (m, C ₄ '-H, C ₅ '-H) 5.25-5.45 (m, C ₃ '-H) 6.45 (dd, J=8Hz, 6Hz, C ₁ '-H) 6.90 (d, J=9Hz, C ₃ -H, C ₆ -H) 7.08 (d, J=9Hz, C ₂ -H, C ₅ -H) 7.53 (d, J=1Hz, C ₆ -H)	1.24 (t, J=7.5Hz, CH ₃) 2.71 (q, J=7.5Hz, CH ₂) 7.30 (d, J=8.5Hz, C ₃ -H, C ₆ -H) 7.84 (d, J=8.5Hz, C ₂ -H, C ₅ -H)	[C ₂₆ H ₂₆ N ₂ O ₁₂] C 62.31, H 5.08, N 4.15 C 62.28, H 4.95, N 4.10

実施例 9

ジオキササン 40 ml に実施例 1 と同様の操作により得られた 3',5'-ジ-オ-アセチルテミジン 1.50 g (4.60 ミリモル) 及びトリエチルアミン 2.88 ml (20.6 ミリモル)、ベンゾイルクロリド 1.95 g (13.8 ミリモル) を加えて 70℃ に 3 時間加熱した。トリエチルアミン 2.0 ml (14.4 ミリモル)、ベンゾイルクロリド 1.30 g (9.22 ミリモル) を加えて 70℃ に 3 時間加熱を継続した。反応液を減圧下に濃縮して、残液を酢酸エチル 150 ml に溶解して飽和食塩水で洗浄した。酢酸エチル溶液を Na₂SO₄ で乾燥した後、減圧下に溶媒を留去して得られた残液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルムで溶出)により精製した。減圧下に溶媒を留去して 1.59 g (80.4%) の 3',5'-ジ-オ-アセチル-3-ベンゾイルテミジンを粉末として得た。

UV スペクトル: λ_{max}^{EtOH} (nm): 252.5

NMR スペクトル: δ (ppm), CDCl₃:

テミジン部分: 1.97 (d, J=1Hz, C₅-CH₃),

2.08 (s, CH₃CO), 2.14 (s, CH₃CO), 2.4 付近 (m, C₆'-H), 4.15-4.45 (m, C₄'-H, C₅'-H), 5.10-5.30 (m, C₃'-H), 6.29 (dd, J=8Hz, 6Hz, C₁'-H), 7.39 (d, J=1Hz, C₆-H)

ベンゾイル部分: 7.30-7.70 (m, C₃-H, C₄-H, C₅-H), 7.90 (dd, J=6.5Hz, 2Hz, C₂-H, C₆-H)

元素分析値: C₂₁H₂₂N₂O₆ としての

計算値(%) C 58.60, H 5.15, N 6.51

実測値(%) C 58.34, H 5.23, N 6.74

実施例 10~20

実施例 9 と同様の操作を用いて第 III 表に示される実施例 10 ないし実施例 20 の化合物を製造した。その結果を第 III 表に示す。

第 四 表

実施例	(I)式中のR ¹	(II)式中の(R ²) _n	性状 収率(%)	UV ₁ EtOH _{max} (nm)	δ (ppm)		CDC ₃	〔分子式〕 計算値(%) 実測値(%)
					タミジン部分	ベンゾイル部分		
10	アセチル	2,3-ジメトキシ	粉末 62.6	213.5 263.5 322	1.94 (d, J=1Hz, C ₆ -CH ₃) 2.07 (s, CH ₃ CO) 2.13 (s, CH ₃ CO) 2.4 付近 (m, C ₆ -H) 4.10-4.40 (m, C ₆ '-H, C ₆ '-H) 5.10-5.30 (m, C ₆ '-H) 6.29 (dd, J=8Hz, 6Hz, C ₁ '-H) 7.35 (d, J=1Hz, C ₆ -H)	3.81 (s, OCH ₃) 3.85 (s, OCH ₃) 7.13 (d, J=5.5Hz, C ₆ -H) 7.14 (d, J=4Hz, C ₆ -H) 7.52 (dd, J=5.5Hz, 4Hz, C ₆ -H)	[C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₁₀] C 56.32, H 5.34, N 5.71 C 56.23, H 5.49, N 5.91	
11	イソブチルカルボニル	3,5-ジメチル	油状物 51.9	261.5	1.16 (d, J=7Hz, 2×CH ₃) 1.23 (d, J=7Hz, 2×CH ₃) 1.97 (d, J=1Hz, C ₆ -CH ₃) 2.4 付近 (m, C ₆ '-H) 2.6 付近 (m, C ₆ '-HPC 重なる 12×CHCO) 4.15-4.45 (m, C ₆ '-H, C ₆ '-H) 5.15-5.30 (m, C ₆ '-H) 6.30 (dd, J=9Hz, 6Hz, C ₁ '-H) 7.40 (d, J=1Hz, C ₆ -H)	2.34 (s, 2×CH ₃) 7.27 (d, J=1Hz, C ₆ -H) 7.50 (d, J=1Hz, C ₆ -H, C ₆ -H)	[C ₂₄ H ₂₈ N ₂ O ₈ ・0.25CHCl ₃] C 60.11, H 6.34, N 5.15 C 59.86, H 6.18, N 5.09	
12	1-プロペニルカルボニル	3,4-メチレンジオキシ	粉末 39.7	236 272.5 317 (sh)	1.85-2.00 (m, 2×CH ₃) 1.93 (d, J=1Hz, C ₆ -CH ₃) 2.4 付近 (m, C ₆ '-H) 4.20-4.55 (m, C ₆ '-H, C ₆ '-H) 5.20-5.40 (m, C ₆ '-H) 5.70-6.00 (m, 2×CH ₂ CH=CHCO) 6.33 (dd, J=8Hz, 6Hz, C ₁ '-H) 7.1 付近 (m, 2×CH ₂ CH=CHCO) 7.37 (d, J=1Hz, C ₆ -H)	6.06 (s, CH ₂) 6.85 (d, J=8Hz, C ₆ -H) 7.37 (d, J=2Hz, C ₆ -H) 7.50 (dd, J=8Hz, 2Hz, C ₆ -H)	[C ₂₆ H ₂₈ N ₂ O ₁₀ ・0.1CHCl ₃] C 58.22, H 4.89, N 5.20 C 58.10, H 4.91, N 5.33	

(続)

13	ペンチルカルボニル	4-プロポキシ	油状物 44.5	215 278	0.75-1.05 (m, 2×CH ₃) 1.15-2.10 (m, 6×CH ₂) 1.96 (d, J=1Hz, C ₆ -CH ₃) 2.20-2.55 (m, 2×CH ₂ CO) 2.4 付近 (m, C ₆ -H) 4.15-4.50 (m, C ₆ -H, C ₆ '-H) 5.10-5.30 (m, C ₆ '-H) 6.29 (dd, J=8Hz, 5.5Hz, C ₁ '-H) 7.38 (d, J=1Hz, C ₆ -H)	1.03 (t, J=7Hz, CH ₃) 1.15-2.10 (m, CH ₂) 3.98 (t, 6.4Hz, OCH ₂) 6.94 (d, J=9Hz, C ₃ -H, C ₆ -H) 7.84 (d, J=9Hz, C ₂ -H, C ₆ -H)	〔C ₂₄ H ₂₈ N ₂ O ₉ 〕 C 63.98, H 7.38, N 4.66 C 63.67, H 7.14, N 4.99
14	ペンチルカルボニル	3,4-メチレンジオキシ	油状物 49.7	234 275 317	0.70-1.10 (m, 2×CH ₃) 1.10-1.90 (m, 6×CH ₂) 1.96 (d, J=1Hz, C ₆ -CH ₃) 2.15-2.50 (m, 2×CH ₂ CO) 2.4 付近 (m, C ₆ -H) 4.10-4.50 (m, C ₆ -H, C ₆ '-H) 5.10-5.30 (m, C ₆ '-H) 6.29 (dd, J=8.5Hz, 5.3Hz, C ₁ '-H) 7.30 (d, J=1.5Hz, C ₆ -H)	6.06 (s, CH ₂) 7.13 (d, J=8Hz, C ₆ -H) 7.38 (d, J=2Hz, C ₆ -H) 7.49 (dd, J=8Hz, 2Hz, C ₆ -H)	〔C ₂₆ H ₂₈ N ₂ O ₁₀ 〕 C 61.42, H 6.53, N 4.78 C 61.43, H 6.52, N 5.09
15	メトキシカルボニル	4-エトキシ	粉末 34.0	219 276	1.96 (d, J=1Hz, C ₆ -CH ₃) 2.10-2.70 (m, C ₆ '-H) 3.81 (s, CH ₃ CO) 3.85 (s, CH ₃ CO) 4.25-4.50 (m, C ₆ '-H, C ₆ '-H) 5.10-5.30 (m, C ₆ '-H) 6.38 (dd, J=8Hz, 6Hz, C ₁ '-H) 7.47 (d, J=1Hz, C ₆ -H)	1.43 (t, J=7Hz, CH ₃) 4.10 (q, J=7Hz, CH ₂) 6.92 (d, J=9Hz, C ₃ -H, C ₆ -H) 7.87 (d, J=9Hz, C ₂ -H, C ₆ -H)	〔C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₁₁ ・0.1CHCl ₃ 〕 C 53.52, H 5.07, N 5.40 C 53.45, H 4.97, N 5.31

(続)

16	エトキシカルガニル	4-メチル	粉末 42.9	261.5	1.31 (t, J=7Hz, CH ₃) 1.34 (t, J=7Hz, CH ₃) 1.96 (d, J=1Hz, C ₃ -CH ₃) 2.5 付近 (m, C ₂ '-H) 4.10-4.50 (m, C ₂ '-H, C ₂ '-H) 4.22 (q, J=7Hz, CH ₂) 4.27 (q, J=7Hz, CH ₂) 5.10-5.30 (m, C ₂ '-H) 6.38 (dd, J=8Hz, 6Hz, C ₂ '-H) 7.54 (d, J=1Hz, C ₆ -H)	7.29 (d, J=8Hz, C ₃ -H, C ₅ -H) 7.79 (d, J=8Hz, C ₃ -H, C ₆ -H)	[C ₂₄ H ₂₈ N ₂ O ₁₀] C 57.14, H 5.59, N 5.55 C 57.64, H 5.73, N 5.72
17	エトキシカルガニル	4-ノブチル	粉末 41.8	263	1.30 (t, J=7Hz, CH ₃) 1.33 (t, J=7Hz, CH ₃) 1.95 (d, C ₃ -CH ₃) 2.4 付近 (m, C ₂ '-H) 4.10-4.50 (m, C ₂ '-H, C ₂ '-H) 4.20 (q, J=7Hz, CH ₂) 4.25 (q, J=7Hz, CH ₂) 5.10-5.30 (m, C ₂ '-H) 6.37 (dd, J=8Hz, 6Hz, C ₂ '-H) 7.54 (d, J=1Hz, C ₆ -H)	0.91 (t, J=6Hz, CH ₃) 1.10-1.80 (m, CH ₂ ×2) 2.66 (t, J=7Hz, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂) 7.29 (d, J=8Hz, C ₃ -H, C ₅ -H) 7.81 (d, J=8Hz, C ₃ -H, C ₆ -H)	[C ₂₇ H ₃₄ N ₂ O ₁₀] C 59.33, H 6.27, N 5.13 C 59.00, H 6.23, N 5.37
18	エトキシカルガニル	3,5-ジクロル	粉末 86.9	212.5 259	1.32 (t, J=7Hz, CH ₃) 1.35 (t, J=7Hz, CH ₃) 1.97 (d, J=1Hz, C ₃ -CH ₃) 2.5 付近 (m, C ₂ '-H) 4.10-4.50 (m, C ₂ '-H, C ₂ '-H) 4.22 (q, J=7Hz, CH ₂) 4.27 (q, J=7Hz, CH ₂) 5.10-5.30 (m, C ₂ '-H) 6.38 (dd, J=8.5Hz, 6Hz, C ₂ '-H) 7.56 (d, J=1Hz, C ₆ -H)	7.63 (d, J=2Hz, C ₄ -H) 7.76 (d, J=2Hz, C ₄ -H, C ₆ -H)	[C ₂₅ H ₂₄ Cl ₂ N ₂ O ₁₀] C 49.39, H 4.32, N 5.01 C 49.29, H 4.42, N 5.15

(続)

19	イソブトキシカルガニル	4-ブロム	粉末 41.1	265.5	0.95 (d, J=6.5Hz, 2×CH ₃) 0.97 (d, J=6.5Hz, 2×CH ₃) 1.96 (d, J=1Hz, C ₃ -CH ₃) 2.0 付近 (m, C ₂ '-H, C ₃ -CH ₃ の重なる) 2.4 付近 (m, C ₂ '-H) 3.94 (d, J=8.5Hz, CH ₂) 3.99 (d, J=6.5Hz, CH ₂) 4.25-4.50 (m, C ₂ '-H, C ₂ '-H) 5.10-5.25 (m, C ₂ '-H) 6.37 (dd, J=8Hz, 6Hz, C ₂ '-H) 7.52 (d, J=1Hz, C ₆ -H)	7.63 (d, J=9Hz, C ₃ -H, C ₅ -H) 7.77 (d, J=9Hz, C ₃ -H, C ₆ -H)	[C ₂₇ H ₃₂ BrN ₂ O ₁₀] C 51.85, H 5.32, N 4.48 C 52.18, H 5.33, N 4.40
20	フェノキシカルガニル	4-ローブトキシフェニル	粉末 38.1	283.5	1.93 (d, J=1Hz, C ₃ -CH ₃) 2.10-2.90 (m, C ₂ '-H) 4.35-4.70 (m, C ₂ '-H, C ₂ '-H) 5.20-5.45 (m, C ₂ '-H) 6.43 (dd, J=8Hz, 6Hz, C ₂ '-H) 7.00-7.55 (m) 7.50 (d, J=1Hz, C ₆ -H)	0.96 (t, J=7Hz, CH ₃) 1.10-2.00 (m, 2×CH ₂) 4.01 (t, J=6Hz, CH ₂ O) 6.93 (d, J=9Hz, C ₃ -H, C ₅ -H) 7.85 (d, J=9Hz, C ₃ -H, C ₆ -H)	[C ₃₀ H ₂₄ N ₂ O ₁₂] C 63.82, H 5.20, N 4.25 C 63.51, H 5.36, N 4.60

実施例21

3',5'-ジ-0-ベンゾイルチミジン2.00g (4.44ミリモル)をジオキサン40mlに溶解した後3-メトキシベンゾイルクロリド3.04g (17.9ミリモル)、トリエチルアミン4.18ml (30.0ミリモル)を加え70°Cに4時間加熱した。反応液を減圧下に濃縮した後、残渣を酢酸エチル150mlに溶解して、水、飽和食塩水で洗浄した。酢酸エチル層を減圧下に溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルムで溶出)にて精製した。油状精製物を再度酢酸エチル150mlに溶解して希NaOH、飽和食塩水の順に洗浄した後減圧下に溶媒を留去し、残渣を再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルムで溶出)にて精製した。減圧下に溶媒を留去すると粉末として1.45g (55.8%)の3',5'-ジ-0-ベンゾイル-3-(3-メトキシベンゾイル)チミジンを得た。

UVスペクトル: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (nm): 224, 259.5, 310 (sh)

水50mlで3回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。得られた残留物を熱n-ヘキサンで洗浄後、酢酸エチル-エーテル-エタノールから再結晶すると、42gの3-(4-n-プロポキシベンゾイル)-3',5'-ビス-0-(4-メトキシフェノキシカルボニル)-2'-デオキシ-5-フルオロウリジンが得られた。

収率: 81%, 融点: 93-95°C

UVスペクトル: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (nm): 222.5, 278 (sh), 283, 291 (sh)

NMRスペクトル: δ (ppm), CDCl₃: ウリジン部分、2.4付近(2H, m, C_{2'}-H)、4.30-4.58(3H, m, C_{4'}, 5'-H)、5.16-5.35(1H, m, C_{3'}-H)、6.32(1H, bt, J=7Hz, C_{1'}-H)、7.77(1H, d, J=6Hz, C₆-H); 3'及び5'位の置換基部分、3.72(6H, s, CH₃O- \times 2)、6.85(4H, d, J=9Hz, C_{3,5}-H \times 2)、7.08(4H, d, J=9Hz, C_{2,6}-H \times 2); 3位の置換基部分、0.99(3H, t, J=7Hz, CH₃CH₂CH₂O-)

NMRスペクトル: δ (ppm), CDCl₃:

1.67(d, J=1Hz, C₅-CH₃)、2.5付近(m, C_{8'}-H)、3.84(s, OCH₃)、4.45-4.60(m, C_{4'}-H)、4.76(t, J=3.5Hz, C_{5'}-H)、5.55-5.75(m, C_{3'}-H)、6.44(dd, J=8.5Hz, 5.5Hz, C_{1'}-H)、7.00-7.95(m, C₆-H, 10 aromatic-H)、7.90-8.15(m, 4-aromatic-H)

元素分析値: C₃₅H₂₈N₂O₉としての

計算値(%) C 65.75, H 4.83, N 4.79

実測値(%) C 65.50, H 5.00, N 4.93

実施例22

後記製造例9の如くして得られた3',5'-ビス-0-(4-メトキシフェノキシカルボニル)-2'-デオキシ-5-フルオロウリジン40gをジオキサン300mlに溶解し、これに4-n-プロポキシベンゾイルクロライド22g及びトリエチルアミン50mlを加えた。これを80°Cで6時間攪拌下に放置した後、減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル200mlに溶解し、飽和食塩

1.50-1.96(2H, m, CH₃CH₂CH₂O-), 3.93(2H, t, J=7Hz, CH₃CH₂CH₂O-), 6.90(2H, d, J=9Hz, C_{3,5}-H), 7.88(2H, d, J=9Hz, C_{2,6}-H)

元素分析値: C₃₅H₃₅FN₄O₁₃としての

計算値(%) C 59.32, H 4.69, N 3.95

実測値(%) C 59.54, H 4.75, N 3.77

なお、前記実施例8、及び実施例11ないし実施例20及び実施例22の各例において使用されるチミジン誘導体はそれら自体、新規な化合物である。以下にこれらの新規チミジン誘導体の具体的な製造例を記載する。

製造例1

ジオキサン50mlにチミジン3.00g (12.4ミリモル)、クロルギ酸4-メトキシフェニル6.96g (37.2ミリモル)を加えて攪拌器下にてピリジン4.39g (55.5ミリモル)を加えた。添加終了後室温3時間攪拌した後反応液を減圧下に濃縮した。残渣を酢酸エチル150mlに溶解して飽和食塩水で洗浄した後、減圧下に溶媒を留去し

た。結晶性残渣にエタノール50 mlを加え加熱洗浄した。放冷後結晶を採取して5.70 g (84.8%)の3',5'-ビス-0-(4-メトキシフェノキシ)カルボニルチミジンを得た。融点: 171 - 172.5 °C。

UVスペクトル: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (nm): 221, 267.5

元素分析値: $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_{11}$ としての

計算値(%) C 57.56, H 4.83, N 5.16

実測値(%) C 57.70, H 4.60, N 5.47

製造例 2

ピリジン30 mlにチミジン3.00 g (12.4ミリモル)、無水iso-酪酸5.88 g (37.2ミリモル)を加え70 °Cに2時間加熱した。反応液を減圧下に濃縮した後、残渣を酢酸エチル150 mlに溶解して飽和重曹水、飽和食塩水、希硫酸、飽和食塩水の順に洗浄した。減圧下に溶媒を留去した後、油状残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した(メタノール:クロロホルム=1:99で溶出)。油状の3',5'-ジ-0-iso-ブタノイルチミジン4.83 g (102%)

UVスペクトル: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (nm): 264

元素分析値: $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_7$ としての

計算値(%) C 57.14, H 5.86, N 7.40

実測値(%) C 56.76, H 5.75, N 7.39

製造例 4

ピリジン50 mlにチミジン5.00 g (20.7ミリモル)、無水n-カプロン酸13.3 g (62.1ミリモル)を加え70 °Cに3時間加熱した。以下製造例2と同様にして油状の3',5'-ジ-0-ヘキサノイルチミジン6.02 g (66.2%)を得た。

UVスペクトル: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (nm): 264.5

元素分析値: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7 \cdot 1/10 \text{CHCl}_3$ としての

計算値(%) C 58.92, H 7.63, N 6.22

実測値(%) C 58.89, H 7.25, N 6.44

製造例 5

アセトニトリル40 mlにチミジン5.00 g (20.7ミリモル)、クロル炭酸エチル5.65 g (51.8ミリモル)を加え、続いて氷冷下にピリジン4.91 g (62.2ミリモル)を加えた。添加終了後、氷冷下で2時間、室温で12時間攪拌した。反応液

を得た。油状物が室温で結晶化し始めたので、ソプロピルエーテルを加えて結晶を析出させた。

融点: 80-81.5 °C

UVスペクトル: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (nm): 264

元素分析値: $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_7$ としての

計算値(%) C 56.54, H 6.85, N 7.33

実測値(%) C 56.32, H 6.66, N 7.62

製造例 3

ピリジン30 mlにチミジン3.00 g (12.4ミリモル)、無水クロトン酸5.73 g (37.2ミリモル)を加えて70 °Cに2時間加熱した。反応液を減圧下に濃縮した後、残渣を酢酸エチル150 mlに溶解して希硫酸、飽和食塩水、希NaOH、飽和食塩水の順に洗浄した。減圧下に溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した(メタノール:クロロホルム=2:98で溶出)。油状精製物にエーテルを加えて結晶化させて2.67 g (57%)の3',5'-ジ-0-クロトノイルチミジンを得た。融点: 141.5 - 142.5 °C

を減圧下に濃縮し、残渣を酢酸エチル150 mlに溶解して飽和食塩水で洗浄した。 Na_2SO_4 で乾燥した後、減圧下に溶媒を留去した。結晶性残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した(メタノール:クロロホルム=1:99で溶出)。油状精製物をエタノール50 mlに溶解後冷却すると結晶が析出した。これを採取して3',5'-ビス-0-エトキシカルボニルチミジン6.10 g (76.3%)を得た。融点: 148 - 149 °C

UVスペクトル: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (nm): 263

元素分析値: $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_9$ としての

計算値(%) C 49.74, H 5.74, N 7.25

実測値(%) C 49.74, H 5.70, N 7.46

製造例 6

クロル炭酸エチルの代わりにクロル炭酸メチルを用いて製造例5と同様にして3',5'-ビス-0-メトキシカルボニルチミジンを23.7%の収率で得た。融点: 120.5 - 121.5 °C

UVスペクトル: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (nm): 263.5

元素分析値: $C_{14}H_{18}N_2O_6$ としての

計算値(%) C 46.93, H 5.06, N 7.82

実測値(%) C 46.94, H 4.97, N 7.87

製造例 7

ジオキサン 50 ml にチミジン 3.00 g (12.4 ミリモル)、クロルギ酸イソブチル 5.10 g (37.2 ミリモル) を加えた後氷水で冷却した。冷却撹拌下にピリジン 4.39 g (55.5 ミリモル) を加えた。冷却下に 30 分間室温で 2.5 時間撹拌した。更に 70°C に 1 時間加熱した後、反応液を減圧下に濃縮した。残渣を酢酸エチル 150 ml に溶解して飽和食塩水で洗浄した後減圧下に溶媒を留去した。油状残渣を 1 夜室温に放置すると結晶が析出したので、イソプロピルエーテルを加えて洗浄後回収して 4.85 g (88.5%) の 3',5'-ビス-0-イソプロピルチミジンを得た。融点: 128 - 129°C

UV スペクトル: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (nm): 264

元素分析値: $C_{20}H_{30}N_2O_6$ としての

計算値(%) C 59.75, H 4.60, N 5.81

実測値(%) C 59.95, H 4.66, N 5.90

製造例 9

2'-デオキシ-5-フルオロウリジン 2.00 g を乾燥ピリジン 40 ml 中に溶解し、次いでこれに 4-メトキシフエニルクロロホルメート 3.81 g を滴下した。

これを 70°C で 4 時間放置した後、減圧下に濃縮した。

このようにして得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒: 2 体メタノール-クロロホルム)により分離し、画分を減圧下に濃縮すると、3',5'-ビス-0-(4-メトキシフエノキシカルボニル)-2'-デオキシ-5-フルオロウリジンが白色結晶として得られた。

収率: 73.3%, 融点: 189.5 - 191°C

UV スペクトル: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (nm): 221.5, 269

計算値(%) C 54.29, H 6.83, N 6.33

実測値(%) C 54.61, H 6.65, N 6.51

製造例 8

ジオキサン 30 ml にチミジン 3.00 g (12.4 ミリモル)、クロルギ酸フエニル 5.84 g (37.2 ミリモル) を加えて撹拌下にピリジン 3.53 g (44.6 ミリモル) を加えた。70°C に 1 時間加熱した後、反応液を減圧下に濃縮した。残渣を酢酸エチル 150 ml に溶解した後、飽和食塩水で洗浄した。 Na_2SO_4 で乾燥後減圧下に溶媒を留去して得られた油状残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した(メタノール: クロロホルム = 1:99 で希出)。油状精製物にエーテルを加えて結晶化させ、脱いてエタノール 50 ml から再結晶して 3',5'-ビス-0-フエノキシカルボニルチミジン 3.74 g (62.6%) を得た。融点: 134 - 135°C

UV スペクトル: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (nm): 262.5

元素分析値: $C_{24}H_{28}N_2O_6$ としての

NMR スペクトル: δ (ppm, DMSO- d_6): ウリジン部分、2.44-2.65 (2H, m, C_2' -H)、4.39-4.64 (3H, m, C_4' , δ -H)、5.24-5.45 (1H, m, C_5' -H)、6.24 (1H, br, $J=7$ Hz, C_1' -H)、8.02 (1H, d, $J=7$ Hz, C_6 -H)、11.88 (1H, br, D_2O 添加で消失, -NH-); 3' 及び 5' 位の置換基部分、3.79 (6H, s, CH_3O-X_2)、6.86-7.15 (8H, m, phenyl-H)

元素分析値: $C_{25}H_{25}FN_2O_{11}$ としての

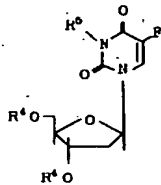
計算値(%) C 54.95, H 4.24, N 5.13

実測値(%) C 55.07, H 4.22, N 4.94

本発明により、前記一般式(I)で表わされる N-アロイルチミジン誘導体は、これを抗癌薬活性物質と併用すると、当該活性物質の毒性ないし副作用、就中、消化管、体重及び白血球に対する影響がより軽減されるという格別の効果もたらされる。

前記一般式(I)の N-アロイルチミジン誘導体と併用される抗癌薬活性物質としては、例えば 5-フルオロウラシル、6-メルカプトプリン、

マイトマイシンC、プレオマイシン、アクチノマイシン、アラシチジン6-メルカプトプリンリボスクレオサイド、5-プロモ-2'-デオキシウリジン、N₁-(2-テトラヒドロフリル)-5-フルオロウラシル、2,5-ビス(1-アジリジニル)-3-(2-カルバモイルオキシ-1-メトキシエチル)-6-メチル-ペンドキノン、アドリアマイシン、メソトレキセート及び一般式(II)



(II)

(式中R³は水素原子、アルキルカルボニル基または置換フェノキシカルボニル基を示し、R⁴は水素原子または無置換若しくは置換フェニルカルボニル基を示す。)

で表わされるフルオロデオキシウリジン誘導体

を挙げる事ができる。ここで、一般式(II)中のR³で表わされるアルキルカルボニル基のアルキル基及び置換フェノキシカルボニル基の置換基としては、それぞれ前記一般式(I)中のR¹またはR²で表わされるアルキルカルボニル基のアルキル基及び置換フェニルカルボニル基及び置換フェノキシカルボニル基の置換基として挙げたと同様の基または原子を挙げる事ができ、R³で表わされる置換フェニルカルボニル基の置換基としては、前記一般式(I)中のR³で表わされる置換フェニルカルボニル基の置換基として挙げたと同様の基または原子を挙げる事ができる。

また、一般式(II)中のR⁴が無置換若しくは置換フェノキシカルボニル基であるフルオロデオキシウリジン誘導体は例えば2'-デオキシ-5-フルオロウリジンに無置換もしくは置換フェノキシカルボニルクロライド類を反応させるか、2'-デオキシ-5-フルオロウリジンにホスゲンと反応させて得られる生成物に無置換もしくは置換フェノール類を反応させるか、または、

このようにして得られた生成物に無置換もしくは置換フェニルカルボニルハライド類を反応させることによつて製造される。

抗腫瘍作用を有する化合物と一般式(II)で表わされるチミジン誘導体との使用量の割合は、抗腫瘍作用を有する化合物1モルに対し、一般式(II)の化合物0.125倍モル以上であればよく、1ないし2倍モルが好ましい。

抗腫瘍作用を有する化合物の臨床上の1日の投与量は100ないし1000mgの範囲とするのが好ましい。

抗腫瘍作用を有する化合物と一般式(II)で表わされるチミジン誘導体とは別個に投与することもできるが、同時に投与するのが好ましく、この場合には、これら両化合物を予め配合しておき、これを投与するのが好ましい。

また投与経路は治療目的によつて異なるが、通常静脈内投与、腹腔内投与、坐剤による直腸内投与の如き非経口的投与、または経口的投与を挙げる事ができる。

投与の剤形としては、抗腫瘍作用を有する化合物及び一般式(II)で表わされるチミジン誘導体につき各々の単位宛25mgないし300mg及び10mgないし1000mgを成分として含有する錠剤、カプセル剤あるいは注射剤等が挙げられる。

本発明によつて提供される毒性低下剤につき、以下に述べる如くその抗腫瘍活性及び毒性の測定実験を行ない、これら実験結果に基づき、その治療係数を求めた。

1. ギルコーマ180における抗腫瘍活性および毒性測定の試験

(I) 抗腫瘍作用を有する化合物と一般式(II)で表わされるチミジン誘導体を同時に経口投与した系での試験

(a) 抗腫瘍活性測定の試験

ギルコーマ180腫瘍細胞(ICR系雄性マウスの腹腔内に結代培養されているもの)の約1000万個を5週齢のICR系雄性マウスの鼠径部皮下に移植した。24時間後に、後記の第IV表及び第VI表中に示す

割合で抗腫瘍作用を有する化合物とチミジン誘導体とを配合したものを5 mg/kg、生理食塩水または1% Tween 80-生理食塩水のみを、各動物宛0.1 ml/10gの同一容量で、1日1回、7日間、経口ゾンデにより投与し、連日、投与直前に各動物の体重を測定した。抗腫瘍作用を有する化合物の投与量は、個々の化合物により異なるが、概ね、4 mg/kgないし256 mg/kgの範囲であり、抗腫瘍作用を有する化合物のみ及び抗腫瘍作用を有する化合物に本発明のチミジン誘導体を配合した場合には、配合モル比を1:0.125ないし1:20として、同一化合物につき、投与量を1ないし4段階にわたり変え、各投与段階毎に1群のマウス(6匹からなる)に投与した。尚、対照群には18匹のマウスを用いた。

移植から8日目にマウスをエーテル麻酔下に放血することによつて致死せしめ、

綴より求めた。

更に、抗腫瘍活性と毒性との関係を知るために、治療係数として $BW_{0.0}/T/C:0.70$ 及び $T/C:0.50$ との比($BW_{0.0}/T/C:0.70$, $BW_{0.0}/T/C:0.50$)を求めた。

また、用量作用曲線を求めない場合には、8日目屠殺直前の平均体重の投与前の平均体重に対する比を各群毎に求め、その対照群の比に対する相対値(BW)をT/Cの値で除した数値(BW/T/C)を治療係数として求めた。

(II) 白血球数に及ぼす影響

8日目屠殺時に採血した血中の白血球数を、トーア自動血球計数装置・モデルCC-108を用いて測定し、対照群の白血球数の30%を示す用量(L/C:0.30)を用量作用曲線より求めた。

更に、抗腫瘍活性と骨髄への毒性との関係を知るために、治療係数として

その腫瘍組織を摘出し、直ちに腫瘍重量を測定した。個々の化合物につき、投与量毎に、腫瘍重量の平均値(これをTとする)及び対照群における腫瘍重量の平均値(これをCとする)をそれぞれ求め用量作用曲線よりT/C値が0.70及び0.50を示す数値を読みとつた。

(b) 毒性測定の試験

前記(I)-(a)の実験におけるマウスの体重減少度及び白血球数減少度の測定及び消化管の内容物観察を行うことによつて、毒性測定を行つた。

(i) 体重に及ぼす影響

動物の体重は初回投与前より8日目屠殺直前まで毎日測定した。毒性指標として、8日目屠殺直前の平均体重の投与前の平均体重に対する比を各群毎に求め、その対照群の比に対する相対値を各用量毎に算出し、この相対値が0.90になる用量($BW_{0.0}$)を用量作用曲

$L/C:0.30$ と $T/C:0.70$ 及び $T/C:0.50$ との比($L/C:0.30/T/C:0.70$, $L/C:0.30/T/C:0.50$)を求めた。

また、用量作用曲線を求めない場合には、対照群の白血球数に対する比(L/C)をT/Cで除した数値($L/C/T/C$)を治療係数として求めた。

(ii) 消化管に及ぼす影響

動物を8日目に、腫瘍の摘出後に開腹し、消化管の障害を肉眼的に観察することにより、下記の基準に従い消化管に及ぼす影響を測定した。

消化管障害指数の基準

小腸内容物:

水様性ではあるが硬度な場合 1点
水様性であり内容物を殆ど含まない場合 2点

盲腸便の状態:

泥状であるが水分含量の多い場合 1点

水様性であり内容物が少ない

場合 2点

結腸・直腸便の状態：

軟便（排便直前の便） 1点

下痢便で内容物を含む場合 2点

水様便で内容物を殆ど含まない場合 3点

各個体における小腸、盲腸、結腸及び直腸に関する指数の和をもつて、その個体の障害指数とする。従つて最も激しい障害が観察された個体では、指数は7点となる。

消化管障害指数が2および3点を示す用量（ Q_2 および Q_3 ）を用量作用曲線より求めた。

更に、抗腫瘍活性と消化管への障害との関係を知るために、治療係数として、 Q_2 と $T/C:0.70$ および $T/C:0.50$

との比（ $Q_2/T/C:0.70$ 、 $Q_2/T/C:0.50$ ）

との比（ $Q_3/T/C:0.70$ 、 $Q_3/T/C:0.50$ ）を求めた。

Q_2 、 Q_3 を求めない場合には、最も激しい障害を示す指数7と実測の消化管障害指数(4)との差を T/C で除した数値を（ $7-Q/T/C$ ）治療係数として求めた。

抗腫瘍活性及び毒性の結果及びこれから求めた治療係数を第IV表ないし第VI表に示す。

第 IV 表

抗腫瘍作用を有する化合物	(I)式のチミジン誘導体		抗腫瘍作用を有する化合物1モルに対するチミジン誘導体の含有割合	抗 腫 瘍 活 性		体重に対する影響 BW0.9 (mg/kg)	白血球に対する影響 L/C:0.30 (mg/kg)	消化管に対する影響	
	R^1	$(R^2)_n$		$T/C:0.70$ (mg/kg)	$T/C:0.50$ (mg/kg)			Q_2 (mg/kg)	Q_3 (mg/kg)
5-フルオロウラシル	ローベンチルカルボニル	4-ロープロボキシ	0.125	22	44	45	—	52	69
			0	37	62	47	39	55	72
2-デオキシ-5-フルオロウリジン	エトキシカルボニル	4-メチル	0.125	13	49	104	100	105	163
			0	28	58	62	60	57	87
3,5'-ジ-0-アセチル-3-(3-メチルベンゾイル)-2-デオキシ-5-フルオロウリジン	フェニルカルボニル	3-メトキシ	0.5	8.5	46	72	—	76	122
			0	5.6	26	34	48	35	65
3,5'-ジ-0-アセチル-3-(2,3-ジメチルベンゾイル)-2-デオキシ-5-フルオロウリジン	水	3,4-メチレンジオキシ	0.5	3.3	21	44	68	48	—
			0	8.2	29	37	30	35	68
3,5'-ビス-0-(4-メトキシフェノキシカルボニル)-3-(4-ロープロボキシベンゾイル)-2-デオキシ-5-フルオロウリジン	アセチル	4-フルオロ	0.5	8.2	120	256	565	510	—
3-(3,4-メチレンジオキシベンゾイル)-2-デオキシ-5-フルオロウリジン	アセチル	3-メチル	0.125	8.0	36	60	110	125	300
		フェノキシカルボニル	0.25	8.3	32	112	—	128	189
			0	19	51	52	76	56	90
メソレキセート	エトキシカルボニル	R^3	20	11	24	181	48	49	194
		4-イソプロピル	20	3.2	7.7	22	91	244	—
			0	3.2	6.5	6.2	13	7.4	10


第 V 表

抗腫瘍作用を有する化合物	(I)式のチミジン誘導体		抗腫瘍作用を有する化合物1モルに対するチミジン誘導体の含有割合	治療係数 (T/C:0.70に対する比)				治療係数 (T/C:0.50に対する比)			
	R ¹	(R ²) _n		BW0.9/ T/C:0.70	L/C:0.30/ T/C:0.70	G ₂ / T/C:0.70	G ₃ / T/C:0.70	BW0.9/ T/C:0.50	L/C/T/C: 0.50	G ₂ / T/C:0.50	G ₃ / T/C:0.50
5-フルオロウラシル	n-ベンチルカルボニル	4-n-プロポキシ	0.125 0	2.05 1.27	- 1.05	2.63 1.49	3.14 1.95	1.02 0.76	- 0.63	1.18 0.89	1.57 1.16
2'-デオキシ-5-フルオロウリジン	エトキシカルボニル	4-ノル	0.125 0	8.00 2.21	7.69 2.14	8.08 2.04	12.5 3.11	2.12 1.07	2.04 1.03	2.14 0.98	3.33 1.50
3',5'-ジ-0-アセチル-3-(3-メチルベンゾイル)-2'-デオキシ-5-フルオロウリジン	フェニルカルボニル	3-ノトキシ	0.5 0	8.47 6.07	- 8.57	8.94 6.25	14.3 11.6	1.57 1.31	- 1.85	1.65 1.35	2.65 2.50
3',5'-ジ-0-アセチル-3-(2,3-ジノトキシベンゾイル)-2'-デオキシ-5-フルオロウリジン	水素	3,4-ノチレンジオキシ	0.5 0	13.3 4.51	20.6 3.66	14.5 4.27	- 8.29	2.10 1.28	3.24 1.03	2.29 1.21	- 2.34
3',5'-ビス-0-(4-メトキシフェノキシカルボニル)-3-(4-n-プロポキシベンゾイル)-2'-デオキシ-5-フルオロウリジン	アセチル	4-フルオロ	0.5	31.2	68.9	62.2	-	2.13	4.71	4.25	-
3-(3,4-メチレンジオキシベンゾイル)-2'-デオキシ-5-フルオロウリジン	アセチル	3-ノル	0.125	7.50	13.8	15.6	37.5	1.67	3.06	3.47	8.33
	フェノキシカルボニル	4-n-プロポキシ	0.25 0	13.5 2.74	- 4.00	15.4 2.95	22.8 4.74	3.50 1.02	- 1.49	4.00 1.10	5.91 1.76
メソレキセート	エトキシカルボニル	R ²	20	16.5	4.36	4.45	17.6	7.54	2.00	2.04	8.08
	アセチル	4-イソプロピル	20 0	6.88 1.94	28.4 4.06	76.3 2.31	- 3.13	2.86 0.95	11.8 2.00	31.7 1.14	- 1.54

第 VI 表

抗腫瘍作用を有する化合物	(I)式のチミジン誘導体		抗腫瘍作用を有する化合物の1モルに対するチミジン誘導体の含有割合	抗腫瘍作用を有する化合物の投与量 (mg/kg)	抗腫瘍活性 T/C	消化管に対する影響 a	治療係数 T-a/T/C
	R ¹	(R ²) _n					
3',5'-ジ-0-アセチル-3-(3-メチルベンゾイル)-2'-デオキシ-5-フルオロウリジン	4-メトキシフェノキシカルボニル	4-エチル	0.5 0	64 64	0.36 0.52	2.2 2.8	13.3 8.08
3',5'-ジ-0-アセチル-3-(2-メチルベンゾイル)-2'-デオキシ-5-フルオロウリジン	フェニルカルボニル	R ²	0.125 0	256 256	0.22 0.21	4.4 5.3	11.8 8.10
3',5'-ジ-0-アセチル-3-(3-フルオロベンゾイル)-2'-デオキシ-5-フルオロウリジン	アセチル	4-フルオロ	0.25 0	128 128	0.41 0.35	2.2 3.5	11.7 10.0
3',5'-ビス-0-(4-メトキシフェノキシカルボニル)-3-(4-n-プロポキシベンゾイル)-2'-デオキシ-5-フルオロウリジン	R ¹ : H R ² : アセチル	R ²	0.5 0	64 64	0.44 0.49	0 1.3	15.9 11.6

炭中、 $(R^2)_n$ の項で R^2 とあるは、一般式 (I) 中、

$(R^2)_n$  が n である化合物を示す。

(2) 抗腫瘍作用を有する化合物と一定用量の一般式 (I) で表わされるチミジン誘導体を同時に経口投与した系での試験

(a) 抗腫瘍活性測定試験

前記 (1) - (a) における抗腫瘍作用を有する化合物と一定用量の一般式 (I) で表わされるチミジン誘導体を同時に投与し、(1) - (a) と同様にして、抗腫瘍活性測定試験を行った。

(b) 毒性測定試験

前記 (2) - (a) の実験におけるマウスの体重減少度、白血球数減少度及び消化管障害度を (1) - (b) の方法と同様にして測定することによつて、毒性測定試験を行ない、治療係数を求めた。

抗腫瘍活性及び毒性測定の結果を第Ⅳ表に、

これから求めた治療係数を第Ⅴ表に示す。

第Ⅳ表

抗腫瘍作用を有する化合物	(I) 式のチミジン誘導体		チミジン誘導体の投与量 (mg/kg)	抗腫瘍活性		体重に対する影響 BW0.9 (mg/kg)	白血球に対する影響 L/C: 0.30 (mg/kg)	消化管に対する影響	
	R^1	$(R^2)_n$		T/C: 0.70 (mg/kg)	T/C: 0.50 (mg/kg)			O_2 (mg/kg)	O_3 (mg/kg)
3,5'-ジ-0-アセチル-3-(3-メチルベンゾイル)-2'-デオキシ-5-フルオウリジン	水素	3,4-メチレンジオキシ	54 0	16 6.2	50 24	119 29	125 45	299 36	- 59
3,5'-ビス-0-(4-メトキシフェニル)-3-(4-メチルペンゾイル)-2'-デオキシ-5-フルオウリジン	アセチル	2-メチル	20	8.6	64	134	198	153	265

第Ⅴ表

抗腫瘍作用を有する化合物	(I) 式のチミジン誘導体		チミジン誘導体の投与量 (mg/kg)	治療係数 (T/C: 0.70 に対する比)				治療係数 (T/C: 0.50 に対する比)			
	R^1	$(R^2)_n$		BW0.9/ T/C: 0.70	L/C: 0.30/ T/C: 0.70	O_2 / T/C: 0.70	O_3 / T/C: 0.70	BW0.9/ T/C: 0.50	L/C: 0.30/ T/C: 0.50	O_2 / T/C: 0.50	O_3 / T/C: 0.50
3,5'-ジ-0-アセチル-3-(3-メチルベンゾイル)-2'-デオキシ-5-フルオウリジン	水素	3,4-メチレンジオキシ	54 0	7.44 4.68	7.81 7.26	18.7 5.81	- 9.52	2.38 1.21	2.50 1.88	5.98 1.50	- 2.46
3,5'-ビス-0-(4-メトキシフェニル)-3-(4-メチルペンゾイル)-2'-デオキシ-5-フルオウリジン	アセチル	2-メチル	20	15.6	23.0	17.8	30.8	2.09	3.09	2.39	4.14

- (3) 抗腫瘍作用を有する化合物と一般式(I)で表わされるチミジン誘導体の投与経路を変えた系での試験

(a) 抗腫瘍活性測定の実験

前記(1) - (a)の実験における、抗腫瘍作用を有する化合物とチミジン誘導体とを腹腔内の投与に変えて、(1) - (a)と同様にして抗腫瘍活性測定の実験を行った。

(b) 毒性測定の実験

前記(3) - (a)の実験におけるマウスの体重減少度、白血球数減少度及び消化管障害度を(1) - (b)の方法と同様にして毒性測定の実験を行い、治療係数を求めた。

抗腫瘍活性及び毒性測定の結果及び治療係数を第IX表に示す。

第 IX 表

抗腫瘍作用を有する 化合物	(I)式のチミジン誘導体		抗腫瘍活性を有する 化合物1モルに 対するチミジン誘 導体の含有割合	抗腫瘍作用を有する 化合物の投与量 (mg/kg)	抗腫瘍活性 T/C	体重に対する 影響 BW	消化管に対する 影響 G	治 療 係 数		
	R ¹	(R ²) _n						BW/T/C	T-G/T/C	
3,5'-ジ-0-アセ チル-3-(3-ノ チルペンゾイル)- 2'-デオキシ-5- フルオロウリジン	水	薬	3,4-メチ レンジオキ シ	0.25	32	0.35	0.76	4.3	2.19	7.71
				0	32	0.37	0.71	5.3	1.92	4.59
アラビノシドシ	アセチル	水	薬	0.25	256	0.37	0.89	1.7	2.41	14.3
				0	256	0.46	0.84	2.7	1.83	9.35

第Ⅳ表ないし第Ⅴ表の試験結果から、一般式 (i) の化合物を抗腫瘍活性物質と併用した場合は抗腫瘍作用を有する化合物単剤の投与の場合に比して、活性物質の抗腫瘍活性を減少させることなく、消化管障害、白血球数及び体重の減少等の毒性ないし副作用を低減し、かつ高い治療係数値を与えることが明らかであり、本発明が、癌の実際の治療に際して優れた有用性を有するものであることが明らかに示される。

特許出願人 フナイ薬品工業株式会社

代理人 弁理士 南 孝 夫

